

University of Groningen

Genetic variation, telomeres and heart failure

Haver, Vincent Gerardus

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2015

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Haver, V. G. (2015). *Genetic variation, telomeres and heart failure*. [Thesis fully internal (DIV), Faculteit Medische Wetenschappen/UMCG]. University of Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Chapter 7

General discussion and future perspectives

Ever since the eighties of the last century, the role of telomere biology in the cardiovascular disease (CVD) continuum is being studied. In this thesis, we have focussed on increasing our understanding of two types of genetic markers; leukocyte telomere length (LTL) and single nucleotide polymorphisms (SNPs). We have explored these genetic markers in the population based Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease (PREVEND) cohort, a cohort with patients with acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI) and in a large cohort of chronic ischemic heart failure (HF) patients. The main focus was to increase our knowledge on the association of these markers with HF development and progression.

In **Chapter 1** we investigated the association between baseline LTL and the incidence of new onset HF during 12 years of follow-up in the large community based PREVEND cohort. The main conclusion of this project was that healthy individuals who develop new onset HF during follow-up are characterized by shorter LTL at baseline, albeit not independent of age as defined by date of birth. One possible explanation for the lack of an independent association might be that LTL at baseline of healthy individuals might not yet have been severely influenced with stressors causing telomeric attrition, like inflammatory and oxidative damage. Presumably, the time span and degree of stress on leukocytes to develop measurable differences in LTL is might be too short to be of value as a predictor for HF in the long term. In addition, single LTL measurements could be insufficient to determine inter-individual LTL differences, since LTL differs greatly between individuals and also changes over time.⁸⁰ Therefore, analysis of repeated measurements of LTL could provide additional insights in the telomere biology of healthy individuals at risk of developing HF.

Previous studies suggested important associations between left ventricular ejection fraction (LVEF) and LTL.⁶⁰ LVEF is considered an important determinant of the development of HF signs and symptoms. Since STEMI is one of the major causes for the development of reduced LVEF and HF, we

have measured LTL in the Glycometabolic Intervention as adjunct to Primary Coronary Intervention in STEMI trial (GIPS-III). In **Chapter 2**, we studied the potential association between baseline LTL and LVEF 4 months after STEMI. There was no correlation between LTL at determined at presentation with STEMI and LVEF after 4 months. One of the limitations to acknowledge is that STEMI outcome on LVEF was very limited (average LVEF 53% after STEMI) as the result of the well implemented STEMI care. Future objective remains to study the long term consequences of STEMI in the GIPS-III trial. Next, we considered whether LTL might have relevant predictive value in a stable setting of stable chronic HF due to coronary artery disease. Therefore, in **Chapter 3** we studied LTL in chronic ischemic HF patients within the framework of the COntrolled ROsuvastatin multiNAtional Trial in Heart Failure (CORONA) trial. We studied whether LTL was associated with the composite endpoint consisting of cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, and non-fatal stroke during a median follow-up time of three years. The overall conclusion this project was that LTL was indeed associated with clinical outcomes in systolic ischemic HF patients. However, also in this setting, this association was not stronger than age when defined by date of birth. In addition, we tested whether baseline LTL might identify subjects who would benefit from statin treatment in the CORONA trial. We did not observe an effect modification of LTL on the efficacy of statin treatment in ischemic HF patients.

In the previous three Chapters, we show that LTL is associated with new onset HF and HF outcomes, albeit not stronger than chronological age. In contrast to chronological age, which is not modifiable, LTL has been shown to be affected by multiple factors and interventions. Factors considered ‘healthy’, including high density lipoprotein (HDL)⁸⁰ and physical exercise,³⁰ have been shown to be related with longer telomeres, whereas ‘unhealthy’ factors, for example smoking, high glucose levels and high waist-hip ratio, are associated with shorter telomeres and increased telomere attrition rate.⁸⁰ This suggests that

lifestyle and possibly pharmacological interventions might have a measurable effect on LTL. Therefore, LTL could presumably serve as a marker of the effectiveness of lifestyle or treatment interventions for an individual patient. Furthermore, LTL has more recently been hypothesized as a marker of frailty.¹²²

One general limitation in our experiments is that telomere lengths have been measured, as average, in circulating leukocytes. Circulating leukocytes are easily obtainable in contrast to other, possibly more relevant cells composing the heart, like cardiomyocytes, fibroblasts or endothelial cells. Circulating leukocytes are under dissimilar somatic pressure compared to myocardial cells. Therefore, despite previous experiments suggesting similar telomere attritions among cells,¹⁰¹ LTL does not necessarily represent the telomere length or attrition rate of cardiomyocytes or other cardiac cells. In our experiments, LTL was not a superior predictor of new onset HF and HF outcomes compared to chronological age. However, this does not imply that telomere biology itself is not involved in new onset HF or HF outcomes.

In addition to LTL, we also considered several SNPs as genetic markers possibly associated with outcomes in HF. In **Chapter 4**, we tested the hypothesis that several SNPs, previously associated with risk of developing coronary artery disease, were associated with outcomes in ischemic HF. In the CORONA trial, the studied SNPs were not significantly associated with the composite primary endpoint (time to first event of cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke. However, 1 SNP in the 1p13.3 locus (rs599839) showed some evidence for association with all-cause mortality. This SNP was also associated with lipid parameters. To further enhance our understanding of the pathobiological role of these SNPs for HF outcomes, we do encourage testing the additional, recently identified SNPs associated with coronary artery disease as well. Furthermore, other HF phenotype related SNPs (e.g. blood pressure¹²³ and heart rate related¹²⁴) could also be taken into account when predicting HF prognosis and outcomes.

Conclusions

The present thesis suggests that LTL is associated with the new onset and outcomes of HF patients, albeit not stronger than age defined by date of birth. However, there seems to be no correlation between LTL in the acute setting of a STEMI and LVEF 4 months later. Telomere biology of systemically active leukocytes is therefore not likely to play a pivotal role in the progression of HF. In addition, genetic variants associated with coronary artery disease are not necessarily equally important for outcome of patients with ischemic HF.

Future perspectives

Given the trend in health care research and development towards a more personalized approach of tailoring treatment for individual patients, the role of biomarkers is likely to become of more importance. In addition to plasma, serum and image biomarkers the potential role of (epi-) genetic variants and LTL will continue to be subject of investigation. In this thesis, single LTL measurements did not provide additional information of disease progression compared to knowledge of chronological age. However, one intriguing idea is to further study the potential role of repeated measurements of LTL to determine the LTL attrition rate. Attrition rate of LTL should be tested as a biomarker to evaluate treatment or other interventions (e.g. lifestyle) and might differentiate between ‘responders’ versus ‘non-responders’. The ‘non-responders’ might require more rigorous or additional treatments to improve healthy ageing. Changes of LTL might provide an additional, novel dimension, to currently ongoing and future pharmacogenetic trials. Changes in LTL over time could presumably serve as a measurement of good health and fitness and motivate patients to adapt healthy lifestyles. Furthermore, on population level, LTL could be used to monitor the effect of preventive measures undertaken by the government or possibly to quantify its effects. One of the most important

questions in telomere biology, whether the reported associations of LTL with different CVD entities are causal or just a secondary result of ongoing somatic pressure, remains to be answered. Causal relationships or individual consequences are not deducible from the presented experiments. Recently, genome wide association studies have identified genetic variants near (among others) the TERT and TERC gene, causing differential LTL, which were associated with the incidence of CAD.⁹³ This indeed suggests a causal relationship between telomere biology (although not necessarily LTL) and the risk of CAD. We encourage *in vitro* as well as *in vivo* experiments (for example using the TERC^{-/-} knock-out mice model¹²⁵) to further explore causality in the field of telomere research.

Short summary

Improving our understanding of underlying factors and mechanisms leading to cardiovascular diseases (CVD) is of utmost importance in order to successfully predict, prevent and treat CVD. Telomeres, which are located at the terminal ends of chromosomes, protect against loss of genetic code during cellular replication. Telomeres shorten in association with cellular replication and, therefore, people of older age are characterized by shorter telomeres. On top of that, patients suffering from CVD are characterized by shorter telomeres compared to healthy age-matched controls. In this thesis, the potential role of telomere length and genetic variants in predicting the onset and course of CVDs has been examined. We examined whether leukocyte telomere lengths predicts new onset heart failure (HF) in a large population based cohort, however, the observed associations were not stronger than age itself. We also determined leukocyte telomere lengths of ST-elevated Myocardial Infarction (STEMI) patients and evaluated whether telomere length could predict STEMI outcomes. Left ventricular function 4 months after STEMI appeared unrelated to baseline telomere length. In patients suffering from ischemic HF leukocyte telomere length predicted outcomes but also not more strongly than age itself. In order to further examine the role of genetic background in HF outcomes, we examined whether risk loci for coronary artery disease (CAD) were predictive for HF outcomes and they were not. Based on our findings, there is no clear role for examining leukocyte telomere length to accurately predict clinical outcomes over and beyond age.

Samenvatting

Hartfalen is een zeer ernstige aandoening met een hoge mate van morbiditeit en mortaliteit. Gezien deze aandoening sterk geassocieerd is met leeftijd en de almaar stijgende levensverwachting in onze samenleving, zal het aantal mensen dat lijdt aan deze aandoening toenemen. De druk op de gezondheidszorg zal hierdoor stijgen en de vraag naar werkzame behandelstrategieën wordt steeds belangrijker. In dit proefschrift is gekeken naar de rol van bepaalde genetische varianten en telomeerlengte als voorspeller van de prognose in verschillende groepen mensen.

Telomeren zijn repetitieve nucleotidensequenties ((TTAGGG)_n in mensen) van enkele duizenden basenparen lang die zich bevinden aan de uiteinden van chromosomen. Telomeren beschermen deze dragers van genetische informatie tegen degradatie, fusie en ongewenste recombinitie. Elke keer dat een cel deelt, wordt de lengte van de telomeer verkort doordat het uiteinde van het chromosoom niet volledig kan worden gerepliceerd. Jonge cellen hebben daardoor langere telomeren dan verouderde ('senescente') cellen, die bij een kritische telomeerlengte niet meer zullen delen. Naast de relatie tussen veroudering en kortere telomeren, worden patiënten die lijden aan bepaalde aandoeningen (bijvoorbeeld chronisch hartfalen), gekarakteriseerd door verkorte telomeren. Sinds telomeerverkorting wordt versneld onder invloed van oxidatieve stress en ontstekingsprocessen, welke beide in verhoogde mate vóórkomen bij patiënten met hartfalen, denkt men dat de verkorte telomeren een gevolg zijn van deze processen. In dit proefschrift zijn verschillende studies gedaan naar de rol van telomeerlengte, gemeten in leukocyten, in het voorspellen van toekomstige gebeurtenissen.

In de eerste studie hebben wij in een cohort met meer dan 8000 personen gekeken naar de waarde van telomeerlengte in leukocyten voor het voorspellen van het ontstaan van hartfalen, gedurende een periode van 12 jaar. Hoewel

toekomstig hartfalenpatiënten aan het begin van de studie gekarakteriseerd werden door kortere telomeren waren deze patiënten ook eerder geboren (ouder) en voegde kennis over de telomeer lengte niets toe aan de voorspelling wanneer leeftijd al bekend was. Leeftijd was de belangrijkste factor die telomeer lengte bepaalde en waarschijnlijk was de somatische stress waaraan de patiënten blootgesteld zijn nog onvoldoende om een meetbaar additioneel van telomeerlengte te kunnen aantonen.

De tweede studie werd uitgevoerd in een groep van ongeveer 350 patiënten met een acute hartinfarct. Telomeerlengte in leukocyten werd bepaald uit bloed afgenomen tijdens het acute hartinfarct en gekeken is of de uitkomst van het infarct gerelateerd was aan de telomeerlengte. Er kon geen verband aangetoond worden tussen de linker ventrikelfunctie 4 maanden na het infarct en de gemeten telomeerlengte. Wel werd een interactie gevonden tussen lage n-terminaal pro-brein natriuretisch peptide (NT-proBNP) waarden, telomeerlengte en metforminebehandeling, waarbij een lage NT-proBNP waarde geassocieerd was met langere telomeren in de met metformine behandelde groep maar niet in de met placebo behandelde groep. Tevens was een verslechterde nierfunctie (op basis van creatinine bepaling) geassocieerd met verkorte telomeren, maar dit verband was leeftijd- en geslachtsafhankelijk. Op basis van de resultaten zien wij geen meerwaarde van telomeerlengte meting om hartinfarctuitkomsten te voorspellen.

In het derde hoofdstuk is de voorspellende waarde van telomeerlengte bepaald in de 'COntrolled ROsuvastatin multiNAtional' (CORONA) trial, bestaande uit meer dan 3000 chronisch hartfalenpatiënten, die gedurende ongeveer 3 jaar vervolgd werden. Op het moment van hartfalen diagnostisering zijn witte bloedcellen afgenomen en hiervan is de telomeerlengte bepaald. Er werd getoetst of telomeerlengte geassocieerd was met het primaire eindpunt, een compositie van dood door cardiovasculaire aandoeningen, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal herseninfarct. Hoewel patiënten met kortere

telomeren dit eindpunt eerder bereikten, bleek dit verband afhankelijk van de chronologische leeftijd van de patiënt. Tevens werd een trend gevonden voor mortaliteit op basis van een cardiovasculaire oorzaak, echter was ook dit verband niet sterker dan leeftijd. Er werd geen effect modulatie door behandeling met een statine gevonden. Al met al bieden deze onderzoeken geen aanleiding tot het meten van telomeerlengte bij hartfalenpatiënten om de prognose te voorspellen en verwachten wij in bredere zin geen oorzakelijke rol van telomeerlengte in leukocyten betreffende het beloop van ziekte bij hartfalenpatiënten.

In het laatste hoofdstuk hebben wij gekeken naar de voorspellende rol van genetische varianten ('single nucleotide polymorphisms'), die geassocieerd zijn met het ontstaan van coronairlijden (de belangrijkste oorzaak van hartfalen), bij hartfalenpatiënten in het CORONA cohort. Na een follow-up periode van ongeveer 3 jaar, was geen van de zeven getoetste loci, significant geassocieerd met het hierboven genoemde primaire eindpunt. Enkele loci bleken wel geassocieerd met secundaire eindpunten, zoals mortaliteit door alle oorzaken en het aantal hospitalisaties met cardiovasculaire oorzaak. Tevens waren enkele loci geassocieerd met het lipideprofiel van hartfalenpatiënten. Ondanks dat deze zeven loci geen significante rol lijken te spelen bij de progressie van hartfalen, leent de hypothese van deze associatie studie zich voor een uitgebreidere analyse inclusief alle 46 ontdekte risicovarianten voor coronairlijden.

Beknopte samenvatting

Het begrijpen van onderliggende factoren en mechanismen die leiden tot cardiovasculaire aandoeningen is van groot belang om voorspellingen te doen over het ontstaan en beloop van deze ziekten. Telomeren, welke zich bevinden aan het einde van chromosomen, beschermen tegen verlies van genetische code tijdens celdeling. Telomeren verkorten in samenhang met celdeling en oudere personen worden gekarakteriseerd door verkorte telomeren. Tevens zijn telomeren van patiënten die leiden aan cardiovasculaire aandoeningen verkort ten opzichte van leeftijdsgenoten zonder cardiovasculaire aandoeningen. In deze thesis is onderzocht of leukocyten telomeerlengte het ontstaan van hartfalen kan voorspellen. Dit bleek het geval, echter was de voorspellende waarde niet sterker dan leeftijd. Daarnaast is onderzocht of leukocyten telomeerlengte bij hartinfarctpatiënten de uitkomst van het infarct op lange termijn kan voorspellen. De pompfunctie van het hart vier maanden na het infarct bleek niet gerelateerd aan de gemeten telomeerlengte. In patiënten met hartfalen op basis van coronairlijden was telomeerlengte voorspellend voor het beloop van de ziekte, echter de voorspellende waarde was niet sterker dan de leeftijd van de patiënt. Om de rol van genetische achtergrond van hartfalen uitkomsten te onderzoeken, is geanalyseerd of risicovarianten voor coronairlijden gerelateerd zijn aan hartfalen uitkomsten. Hiervoor vonden we geen bewijs. Gebaseerd op deze onderzoeken, hebben telomeerlengte en risicovarianten van coronairlijden geen meerwaarde bovenop leeftijd, om het ontstaan en de uitkomst van cardiovasculaire aandoeningen te voorspellen.

Bibliography

1. **Haver VG**, Slart RH, Zeebregts CJ, Peppelenbosch MP, Tio RA. Rupture of vulnerable atherosclerotic plaques: microRNAs conducting the orchestra? *Trends Cardiovasc Med*. 2010;20(2):65-71. Review.
2. Cvejic A, Haer-Wigman L, Stephens JC, Kostadima M, Smethurst PA, Frontini M, van den Akker E, Bertone P, Bielczyk-Maczyńska E, Farrow S, Fehrmann RS, Gray A, de Haas M, **Haver VG**, Jordan G, Karjalainen J, Kerstens HH, Kiddle G, Lloyd-Jones H, Needs M, Poole J, Soussan AA, Rendon A, Rienek K, Sambrook JG, Schepers H, Silljé HH, Sipos B, Swinkels D, Tamuri AU, Verweij N, Watkins NA, Westra HJ, Stemple D, Franke L, Soranzo N, Stunnenberg HG, Goldman N, van der Harst P, van der Schoot CE, Ouwehand WH, Albers CA. SMIM1 underlies the Vel blood group and influences red blood cell traits. *Nat Genet*. 2013;45(5):542-5.
3. **Haver VG**, Verweij N, Kjekshus J, Fox JC, Wedel H, Wikstrand J, van Gilst WH, de Boer RA, van Veldhuisen DJ, van der Harst P. The impact of coronary artery disease risk loci on ischemic heart failure severity and prognosis: association analysis in the COntrolled ROsuvastatin multiNAtional trial in heart failure (CORONA). *BMC Med Genet*. 2014;21(15):140-7.
4. **Haver VG**, Mateo Leach I, Kjekshus J, Fox JC, Wedel H, Wikstrand J, de Boer RA, van Gilst WH, McMurray JJ, van Veldhuisen DJ, van der Harst P. Telomere length and outcomes in ischaemic heart failure: data from the COntrolled ROsuvastatin multiNAtional Trial in Heart Failure (CORONA). *Eur J Heart Fail*. 2015;17(3):313-9.

5. **Haver VG**, Hartman MH, Mateo Leach I, Lipsic E, Lexis CP, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH, van der Horst IC, van der Harst P. Leukocyte telomere length and left ventricular function after acute ST-elevation myocardial infarction: data from the glycometabolic intervention as adjunct to primary coronary intervention in ST elevation myocardial infarction (GIPS-III) trial. *Clin Res Cardiol.* 2015. [in press]

6. **Haver VG**, Brouwers FP, De Boer RA, Gansevoort RT, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH, van der Harst P. Telomere length and new onset heart failure: Data from Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease (PREVEND). *Submitted.*

Dankwoord

Een promotie afronden is een teamprestatie. Naast een gemotiveerde promovendus, zijn begeleiders onmisbaar, die de promovendus een kans gunnen om gedurende een aantal jaar te werken aan een onderzoeksproject. Daarnaast is een sterk netwerk van collegae en vrienden vereist om de promovendus te ondersteunen. In dit dankwoord volgt een opsomming van personen die onmisbaar zijn geweest bij het afronden van mijn promotie. Hoewel deze lijst nooit álle personen die hebben bijgedragen aan de promotie kan bevatten, heb ik mijn best gedaan om niemand te vergeten.

Allereerst wil ik mijn begeleider Pim bedanken. Al vanaf de dag dat ik je leerde kennen was ik onder de indruk van je ‘drive’ en intelligentie, waarmee je al zoveel projecten tot een goed einde hebt weten te brengen. Elk overleg zorgde voor nieuwe inzichten en jouw bijdragen aan de manuscripten waren onmisbaar voor mij om deze promotie succesvol af te ronden. Ik ben je erg dankbaar voor het vertrouwen dat je me gegeven hebt, ook in de tijden dat ik even de draad kwijt was. Op dit moment ben je de jongste professor binnen de cardiologie in Nederland en ik ben ervan overtuigd dat je in de toekomst nog vele succesvolle promoties zult begeleiden.

Op de tweede plaats wil ik graag mijn promotor Wiek bedanken. Hoewel we elkaar misschien niet vaak (genoeg) gezien hebben de afgelopen jaren, was de hulp die ik van je kreeg altijd zeer waardevol. De ‘helikopterview’ waarmee je projecten en promoties overziet, zorgt ervoor dat de in mijn ogen grote obstakels worden verkleind tot werkbare situaties en makkelijker oplosbaar blijken dan ik van tevoren had gedacht. Recentelijk liepen we elkaar tegen het lijf op de afdeling en naar aanleiding van de goedkeuring van de Thesis door de leescommissie kwam je tot de volgende conclusie: “Alles komt altijd goed”. Die overtuiging zal me in de toekomst zeker bijblijven en helpen om verder te komen in de rest van mijn leven.

Ten derde wil ik graag Irene bedanken. Hoewel het meeste werk dat je verricht ‘achter de schermen’ plaatsvindt, ben je een onmisbare schakel in de begeleiding van de PhD’s binnen onze groep en ik ben je bijzonder dankbaar voor het houden van het overzicht en het bewaken van de vooruitgang gedurende mijn promotie. Hoewel je jezelf niet graag ziet als ‘politieagente’, was soms een spreekwoordelijke ‘schop onder mijn kont’ van jouw kant soms nodig om mij weer aan het werk te krijgen. Vooral ten tijde van het bepalen van de telomeerlengte van de GIPS-III populatie was je hulp onmisbaar. Ook Martin en Janny waren nauw betrokken bij dat project en waarschijnlijk stond het project zonder de hulp van jullie nog in de kinderschoenen stond. De vele overlegmomenten en ‘testruns’ hebben uiteindelijk geleid tot een mooie publicatie, waarvoor ik jullie zeer dankbaar ben!

Prof. dr. Eline Slagboom en Prof. dr. Maarten van den Berg, hartelijk bedankt voor het beoordelen van mijn proefschrift. Prof. Dr. Michael Walter, ich danke Ihnen vielmals für Ihre Beurteilung meiner Dissertation. Alle deelnemers aan de studies welke zijn beschreven in dit proefschrift, hartelijk bedankt voor jullie inzet. Zonder jullie had dit proefschrift simpelweg niet kunnen bestaan.

Jouke en Ruben, mijn paranimfen, bedankt voor alle hulp en steun die jullie hebben geboden tijdens de voorbereidingen van deze bijzondere dag.

Vele andere supervisors en collegae hebben mij bijgestaan om mijn promotie af te ronden. Riemer en René, bedankt dat jullie mij hebben begeleid tijdens het schrijven van mijn eerste publicatie en met het schrijven van de MD/PhD aanvraag. Vele co-auteurs hebben een onmisbare inbreng gehad tijdens de voorbereiding van de manuscripten, waarvoor hartelijk bedankt! Hein, JJ en de andere collega’s van de Hematologie onderzoeksafdeling, bedankt voor de tijd en moeite die jullie hebben gestoken in mijn begeleiding tijdens de ‘LOC388588’ experimenten. Frank, bedankt voor de hulp met de statistiek en

het meeschrijven van het PREVENT manuscript. Jardi en Liza, jullie voorwerk in het telomeren vakgebied is van onschatbare waarde geweest voor wat uiteindelijk mijn Thesis is geworden. Mijn kamergenoten op de Experimentele Cardiologie afdeling (eerst Michael en Reinout, daarna Laura en Martijn en uiteindelijk Ruben, Mohsin, Minke, Niek, Ruben en Yanick), bedankt voor al het lief en leed dat we gedeeld hebben samen. De koffiepauzes waren onmisbaar om het lief en leed van onze werkzaamheden (en de overige zaken des levens) te doorstaan. Alle andere collega's van de afdeling (Alexander, Anne-Margreet, Arnold, Atze, Beatrijs, Carla, Daan, Danielle, Diederik, Edgar, Harmen, Hasan, Herman, Hilde, Jan-Renier, Janny, Jasper, Linda, Lysanne, Mariusz, Martin, Mathilde, Megan, Michiel, Nicolas, Niels, Peter, Renée, Rogier, Rudolf, Silke, Wardit, Weijie, Wouter M, Wouter te R en anderen), bedankt voor de goede samenwerking en discussies. De mooie momenten ten tijde van de labuitjes zal ik niet licht vergeten. Also, Carolien, Hendrik, Marco (and his girlfriend Cecilia), Marta, Niccolò, and Pallavi), my dear colleagues at the Hematology research department, thanks for the joyful moments in the lentilab! I really appreciated our trip to Zwolle! Kor, zingende dokter, bedankt voor de nuttige discussies die we zo nu en dan voeren.

Natuurlijk wil ik ook graag mijn familie bedanken. Pap en mam, bedankt voor de onvoorwaardelijke steun die ik heb gekregen tijdens het doorlopen van mijn opleidingen en promotie. Zowel op mentaal maar ook op financieel vlak zijn jullie onmisbaar geweest, zonder jullie had ik niet gestaan waar ik nu ben en waren de afgelopen 11 jaar waarschijnlijk minder succesvol geweest. De waarde van een warm thuis wordt vaak onderschat en ik ben dan ook erg blij dat ik bij voor en tegenspoed terecht kan in Wageningen voor een goed gesprek, al dan niet onder het genot van een goed glas wijn. Ook Wouter en Bart, de beste broers die ik me kan voorstellen, bedankt voor jullie steun en interesse tijdens mijn promotie. Ik hoop dat onze onderlinge band zo sterk blijft als hij nu is. Daarbij zijn natuurlijk ook jullie vriendinnen, Aleid en Myrthe, onmisbaar. Ik wens jullie dan ook allen alle geluk van de wereld samen!

Dan wordt het nu tijd om mijn vrienden te bedanken. Piet, hoewel we elkaar de laatste tijd minder zien dan vroeger het geval was, zijn onze chillsessies me altijd heel dierbaar. Met je intelligentie en je eigen ervaring als promovendus ben je altijd erg behulpzaam geweest, waar ik veel aan heb gehad. Succes met de verdediging van je eigen proefschrift in december! Aad, ondanks dat je niet heel lang in Groningen gewoond hebt, hebben we elkaar ongeacht onze bezigheden regelmatig opgezocht. Avonden met jou zijn nooit voorspelbaar qua afloop en altijd bijzonder vermakelijk. Hopelijk drinken we snel een biertje in Genua om te proosten op het leven! Rudel, ook jij bent inmiddels alweer een tijdje vertrokken uit het mooie Groningen, maar gelukkig zijn we elkaar niet uit het oog verloren. Je bijzondere humor en dito opmerkingen kunnen de gemoederen soms flink op scherp zetten. Iwe, bij jou in het voormalige St. Antonius Ziekenhuis voel ik me altijd gelijk thuis en dat komt niet alleen maar omdat je in een oud ziekenhuis woont! Jouw aanwezigheid staat garant voor hilarische grappen. Mooie herinneringen koester ik aan onze zeilavonturen, laten we proberen dit in de toekomst ook te blijven doen! Joppe, laten we vooral nog vaak genieten van fijne bands en live optredens. Thijs, onze vriendschap stamt nog uit de tijd dat we nog maar net in Groningen woonden. Laten we binnenkort weer eens een kilo friet frituren, for old times' sake. Lars, bedankt voor de kopjes thee tijdens mijn studiewerkzaamheden. De Steef, bedankt voor de mooie avonturen in Manchester en succes met de verdediging van je eigen promotie. Heren van de FC (Bernd, Eelko, Erwin, Frodo, Jelmer, Jord, Karl, Kippy, Mark, Rudolf, Wander), bedankt voor de mooie tijden en discussies langs de velden! Vince, ondanks dat je nu een andere uitdaging hebt gevonden en we elkaar niet vaak meer zien, koester ik onze technosessies van vroeger nog altijd. Je hebt een opmerkelijke gave voor het ontdekken van heerlijke platen en ik hoop hier in de toekomst ook nog van te kunnen genieten! Samen met Wietse, Jasper, Sander, Mark en anderen stonden de avonden garant voor bijzondere discussies en mooie gekkigheid!

En last, but not least, Tara, bedankt voor de mooie, fijne tijden samen! Ik hoop dat we nog lang bij elkaar blijven en van elkaars liefde kunnen genieten!

Curriculum vitae

Vincent Gerardus Haver werd op 17 augustus 1985 geboren in Groningen en heeft daar gewoond tot hij eind 1987 verhuisde naar Wijk bij Duurstede, alwaar hij naar de rooms-katholieke basisschool De Hoeksteen ging. Vervolgens is hij in 1993 verhuisd naar Wageningen, alwaar hij de naar de protestants-christelijke basisschool de Johan Frisoschool ging. In 2003 heeft hij op scholengemeenschap Pantarijn te Wageningen zijn Gymnasium diploma behaald met als profiel Natuur en Gezondheid en met Economie 1 als bijvak.

Vincent ging in 2003 Biologie studeren aan de Rijksuniversiteit Groningen. Na meerdere malen te zijn uitgeloot, werd hij in 2008 via het zij-instroom traject toegelaten tot de studie Geneeskunde. Na het zij-instroomjaar heeft hij eerst nog een half jaar een wetenschappelijke onderzoeksstage gedaan in het kader van de masteropleiding Medische Biologie, onder begeleiding van Dr. Tio en Prof. Dr. Slart. Hiermee sloot hij deze masteropleiding af in 2010 (cum laude). Vervolgens is hij aan de masteropleiding Geneeskunde begonnen en liep hij co-schappen in het Universitair Medisch Centrum in Groningen, het Nij Smellinghe ziekenhuis in Drachten en het Medisch Centrum Leeuwarden.

Tegelijkertijd begon hij aan een promotietraject bij de afdeling Experimentele Cardiologie van het Universitair Medisch Centrum Groningen onder begeleiding van Prof. Dr. Van Gilst en Prof. Dr. Van der Harst. Resultaten werden gepresenteerd op het jaarlijkse internationale congres van de European Society of Cardiology. Op 26 oktober 2015, zal Vincent zijn proefschrift getiteld “Genetic variation, Telomeres and Heart Failure” verdedigen.

Vincent is vanaf 1 juni 2015 werkzaam als arts-assistent op de Intensive Care afdeling van het Martiniziekenhuis te Groningen.

References

1. Charakida M, Masi S, Deanfield JE. The Year in Cardiology 2012: focus on cardiovascular disease prevention. *Eur Heart J*. 2013; 34: 314-317.
2. Boonekamp JJ, Simons MJ, Hemerik L, Verhulst S. Telomere length behaves as biomarker of somatic redundancy rather than biological age. *Aging Cell*. 2013; 12: 330-332.
3. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, Popma JJ, Stevenson W. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*. 2006; 114: 2850-2870.
4. J Hoogenboezem, K De Bruin. Nearly 60 percent die from cancer or cardiovascular diseases. Available at: <http://www.cbs.nl/en-GB/menu/themas/gezondheid-welzijn/publicaties/artikelen/archief/2013/2013-3897-wm.htm>. Accessed 11/14, 2014.
5. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, Hengstenberg C, Mangino M, Mayer B, Dixon RJ, Meitinger T, Braund P, Wichmann HE, Barrett JH, Konig IR, Stevens SE, Szymczak S, Tregouet DA, Iles MM, Pahlke F, Pollard H, Lieb W, Cambien F, Fischer M, Ouwehand W, Blankenberg S, Balmforth AJ, Baessler A, Ball SG, Strom TM, Braenne I, Gieger C, Deloukas P, Tobin MD, Ziegler A, Thompson JR, Schunkert H, WTCCC and the Cardiogenics Consortium. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2007; 357: 443-453.
6. Coronary Artery Disease Consortium, Samani NJ, Deloukas P, Erdmann J, Hengstenberg C, Kuulasmaa K, McGinnis R, Schunkert H, Soranzo N, Thompson J, Tiret L, Ziegler A. Large scale association analysis of novel genetic loci for coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009; 29: 774-780.
7. Schunkert H, Konig IR, Kathiresan S, Reilly MP, Assimes TL, Holm H, Preuss M, *et al*. Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. *Nat Genet*. 2011; 43: 333-338.
8. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task

Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012; 33: 1787-1847.

9. van der Vleuten PA, Rasoul S, Huurnink W, van der Horst IC, Slart RH, Reijnders S, Dierckx RA, Tio RA, Ottervanger JP, De Boer MJ, Zijlstra F. The importance of left ventricular function for long-term outcome after primary percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord*. 2008; 8: 4-2261-8-4.

10. Mamas MA, Anderson SG, O'Kane PD, Keavney B, Nolan J, Oldroyd KG, Perera D, Redwood S, Zaman A, Ludman PF, de Belder MA, on behalf of the British Cardiovascular Intervention Society and the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research. Impact of left ventricular function in relation to procedural outcomes following percutaneous coronary intervention: insights from the British Cardiovascular Intervention Society. *Eur Heart J*. 2014; 167(6): 900-908.

11. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, Dai S, *et al*. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014; 129: e28-e292.

12. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007; 93: 1137-1146.

13. Oeseburg H, de Boer RA, van Gilst WH, van der Harst P. Telomere biology in healthy aging and disease. *Pflugers Arch*. 2010; 459: 259-268.

14. Wong LS, de Boer RA, Samani NJ, van Veldhuisen DJ, van der Harst P. Telomere biology in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2008; 10: 1049-1056.

15. Abdallah P, Luciano P, Runge KW, Lisby M, Geli V, Gilson E, Teixeira MT. A two-step model for senescence triggered by a single critically short telomere. *Nat Cell Biol*. 2009; 11: 988-993.

16. Olovnikov AM. Telomeres, telomerase, and aging: origin of the theory. *Exp Gerontol*. 1996; 31: 443-448.

17. O'Donovan A, Pantell MS, Puterman E, Dhabhar FS, Blackburn EH, Yaffe K, Cawthon RM, Opresko PL, Hsueh WC, Satterfield S, Newman AB, Ayonayon HN, Rubin SM, Harris TB, Epel ES, Health Aging and Body Composition Study. Cumulative inflammatory load is associated with short leukocyte telomere length in the Health, Aging and Body Composition Study. *PLoS One*. 2011; 6: e19687.

18. Kurz DJ, Decary S, Hong Y, Trivier E, Akhmedov A, Erusalimsky JD. Chronic oxidative stress compromises telomere integrity and accelerates the onset of senescence in human endothelial cells. *J Cell Sci.* 2004; 117: 2417-2426.
19. Samani NJ, Boulby R, Butler R, Thompson JR, Goodall AH. Telomere shortening in atherosclerosis. *Lancet.* 2001; 358: 472-473.
20. Brouillette SW, Moore JS, McMahon AD, Thompson JR, Ford I, Shepherd J, Packard CJ, Samani NJ, West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Telomere length, risk of coronary heart disease, and statin treatment in the West of Scotland Primary Prevention Study: a nested case-control study. *Lancet.* 2007; 369: 107-114.
21. van der Harst P, van der Steege G, de Boer RA, Voors AA, Hall AS, Mulder MJ, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ, MERIT-HF Study Group. Telomere length of circulating leukocytes is decreased in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 1459-1464.
22. Chimenti C, Kajstura J, Torella D, Urbanek K, Heleniak H, Colussi C, Di Meglio F, Nadal-Ginard B, Frustaci A, Leri A, Maseri A, Anversa P. Senescence and death of primitive cells and myocytes lead to premature cardiac aging and heart failure. *Circ Res.* 2003; 93: 604-613.
23. van der Harst P, de Boer RA, Samani NJ, Wong LS, Huzen J, Codd V, Hillege HL, Voors AA, van Gilst WH, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ. Telomere length and outcome in heart failure. *Ann Med.* 2010; 42: 36-44.
24. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, Ponikowski P, Priori SG, Sutton R, van Veldhuisen DJ, Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2010 focused update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur J Heart Fail.* 2010; 12: 1143-1153.
25. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J.* 2013; 34: 1424-1431.
26. Sandin S, Rhodes D. Telomerase structure. *Curr Opin Struct Biol.* 2014; 25C: 104-110.

27. Fyhrquist F, Saijonmaa O, Strandberg T. The roles of senescence and telomere shortening in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2013; 10: 274-283.
28. Samani NJ, van der Harst P. Biological ageing and cardiovascular disease. *Heart*. 2008; 94: 537-539.
29. Wong LS, de Boer RA, Samani NJ, van Veldhuisen DJ, van der Harst P. Telomere biology in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2008; 10: 1049-1056.
30. Krauss J, Farzaneh-Far R, Puterman E, Na B, Lin J, Epel E, Blackburn E, Whooley MA. Physical fitness and telomere length in patients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *PLoS One*. 2011; 6: e26983.
31. Brouillette SW, Whittaker A, Stevens SE, van der Harst P, Goodall AH, Samani NJ. Telomere length is shorter in healthy offspring of subjects with coronary artery disease: support for the telomere hypothesis. *Heart*. 2008; 94: 422-425.
32. van der Harst P, van der Steege G, de Boer RA, Voors AA, Hall AS, Mulder MJ, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ, MERIT-HF Study Group. Telomere length of circulating leukocytes is decreased in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 1459-1464.
33. Diercks GF, van Boven AJ, Hillege HL, Janssen WM, Kors JA, de Jong PE, Grobbee DE, Crijsns HJ, van Gilst WH. Microalbuminuria is independently associated with ischaemic electrocardiographic abnormalities in a large non-diabetic population. The PREVEND (Prevention of RENal and Vascular ENdstage Disease) study. *Eur Heart J*. 2000; 21: 1922-1927.
34. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*. 1989; 5: 303-11; discussion 312-3.
35. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999; 130: 461-470.
36. Pharmacy-dispensing Database of IADB.nl. Available at: <http://www.iadb.nl/>. Accessed March 13, 2014.
37. Linssen GC, Bakker SJ, Voors AA, Gansevoort RT, Hillege HL, de Jong PE, van Veldhuisen DJ, Gans RO, de Zeeuw D. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is an independent predictor of cardiovascular morbidity and mortality in the general population. *Eur Heart J*. 2010; 31: 120-127.

38. Stuveling EM, Hillege HL, Bakker SJ, Asselbergs FW, de Jong PE, Gans RO, de Zeeuw D, PREVEND study group. C-reactive protein and microalbuminuria differ in their associations with various domains of vascular disease. *Atherosclerosis*. 2004; 172: 107-114.
39. Cawthon RM. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method. *Nucleic Acids Res*. 2009; 37: e21.
40. CBS Statistics Netherlands. Available at: <http://www.cbs.nl/en-GB/menu/home/default.htm?Languageswitch=on>. Accessed February 20, 2014.
41. Skinner CJ, Holt D, Smith TM. Analyses of Complex Surveys. Chichester: John Wiley and Sons; 1989: 195-198.
42. Huzen J, Wong LS, van Veldhuisen DJ, Samani NJ, Zwinderman AH, Codd V, Cawthon RM, Benus GF, van der Horst IC, Navis G, Bakker SJ, Gansevoort RT, de Jong PE, Hillege HL, van Gilst WH, de Boer RA, van der Harst P. Telomere length loss due to smoking and metabolic traits. *J Intern Med*. 2014; 275: 155-163.
43. Farzaneh-Far R, Cawthon RM, Na B, Browner WS, Schiller NB, Whooley MA. Prognostic value of leukocyte telomere length in patients with stable coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008; 28: 1379-1384.
44. Perez-Rivera JA, Pabon-Osuna P, Cieza-Borrella C, Martin-Herrero F, Gonzalez-Porrás JR, Gonzalez-Sarmiento R. Prognostic value of telomere length in acute coronary syndrome. *Mech Ageing Dev*. 2012; 133: 695-697.
45. Aviv A. Chronology versus biology: telomeres, essential hypertension, and vascular aging. *Hypertension*. 2002; 40: 229-232.
46. Codd V, Mangino M, van der Harst P, Braund PS, Kaiser M, Beveridge AJ, Rafelt S, Moore J, Nelson C, Soranzo N, Zhai G, Valdes AM, Blackburn H, Mateo Leach I, de Boer RA, Kimura M, Aviv A, Wellcome Trust Case Control Consortium, Goodall AH, Ouwehand W, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH, Navis G, Burton PR, Tobin MD, Hall AS, Thompson JR, Spector T, Samani NJ. Common variants near TERC are associated with mean telomere length. *Nat Genet*. 2010; 42: 197-199.
47. Codd V, Nelson CP, Albrecht E, Mangino M, Deelen J, Buxton JL, Hottenga JJ, *et al.* Identification of seven loci affecting mean telomere length and their association with disease. *Nat Genet*. 2013; 45: 422-7, 427e1-2.

48. Gardner M, Bann D, Wiley L, Cooper R, Hardy R, Nitsch D, Martin-Ruiz C, *et al.* Gender and telomere length: systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol.* 2014; 51: 15-27.
49. Diaz VA, Mainous AG,3rd, Everett CJ, Schoepf UJ, Codd V, Samani NJ. Effect of healthy lifestyle behaviors on the association between leukocyte telomere length and coronary artery calcium. *Am J Cardiol.* 2010; 106: 659-663.
50. Sun Q, Shi L, Prescott J, Chiuve SE, Hu FB, De Vivo I, Stampfer MJ, Franks PW, Manson JE, Rexrode KM. Healthy lifestyle and leukocyte telomere length in U.S. women. *PLoS One.* 2012; 7: e38374.
51. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012; 33: 2569-2619.
52. Joyce E, Hoogslag GE, Leong DP, Fox K, Schaliij MJ, Marsan NA, Bax JJ, Delgado V. Association between discharge heart rate and left ventricular adverse remodelling in ST segment elevation myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary intervention. *Heart.* 2013; 99: 556-561.
53. Wong LS, de Boer RA, Samani NJ, van Veldhuisen DJ, van der Harst P. Telomere biology in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2008; 10: 1049-1056.
54. Zhu H, Belcher M, van der Harst P. Healthy aging and disease: role for telomere biology? *Clin Sci (Lond).* 2011; 120: 427-440.
55. Mason PJ, Perdignes N. Telomere biology and translational research. *Transl Res.* 2013; 162: 333-342.
56. Shih H, Lee B, Lee RJ, Boyle AJ. The aging heart and post-infarction left ventricular remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57: 9-17.
57. Samani NJ, Boulthby R, Butler R, Thompson JR, Goodall AH. Telomere shortening in atherosclerosis. *Lancet.* 2001; 358: 472-473.

58. Brouillette SW, Moore JS, McMahon AD, Thompson JR, Ford I, Shepherd J, Packard CJ, Samani NJ, West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Telomere length, risk of coronary heart disease, and statin treatment in the West of Scotland Primary Prevention Study: a nested case-control study. *Lancet*. 2007; 369: 107-114.
59. van der Harst P, Wong LS, de Boer RA, Brouillette SW, van der Steege G, Voors AA, Hall AS, Samani NJ, Wikstrand J, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ, MERIT-HF Study Group. Possible association between telomere length and renal dysfunction in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2008; 102: 207-210.
60. Collerton J, Martin-Ruiz C, Kenny A, Barrass K, von Zglinicki T, Kirkwood T, Keavney B, Newcastle 85+ Core Study Team. Telomere length is associated with left ventricular function in the oldest old: the Newcastle 85+ study. *Eur Heart J*. 2007; 28: 172-176.
61. Jaguszewski M, Ghadri JR, Diekmann J, Bataiosu RD, Hellermann JP, Sarcon A, Siddique A, Baumann L, Stahli BE, Luscher TF, Maier W, Templin C. Acute coronary syndromes in octogenarians referred for invasive evaluation: treatment profile and outcomes. *Clin Res Cardiol*. 2014; .
62. Vandecasteele EH, De Buyzere M, Gevaert S, de Meester A, Convens C, Dubois P, Boland J, Sinnaeve P, De Raedt H, Vranckx P, Coussement P, Evrard P, Beauloye C, Renard M, Claeys MJ. Reperfusion therapy and mortality in octogenarian STEMI patients: results from the Belgian STEMI registry. *Clin Res Cardiol*. 2013; 102: 837-845.
63. Huber M, Treszl A, Wehland M, Winther I, Zergibel I, Reibis R, Bolbrinker J, Stoll M, Schonfelder G, Wegscheider K, Voller H, Kreutz R. Genetic variants implicated in telomere length associated with left ventricular function in patients with hypertension and cardiac organ damage. *J Mol Med (Berl)*. 2012; 90: 1059-1067.
64. Lexis CP, van der Horst IC, Lipsic E, van der Harst P, van der Horst-Schrivers AN, Wolffenbuttel BH, de Boer RA, van Rossum AC, van Veldhuisen DJ, de Smet BJ, GIPS-III Investigators. Metformin in non-diabetic patients presenting with ST elevation myocardial infarction: rationale and design of the glycometabolic intervention as adjunct to primary percutaneous intervention in ST elevation myocardial infarction (GIPS)-III trial. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2012; 26: 417-426.
65. Lexis CP, van der Horst IC, Lipsic E, Wieringa WG, de Boer RA, van den Heuvel AF, van der Werf HW, Schurer RA, Pundziute G, Tan ES, Nieuwland W, Willemsen HM, Dorhout B, Molmans BH, van der Horst-Schrivers AN, Wolffenbuttel BH, ter Horst GJ, van Rossum AC, Tijssen JG,

Hillege HL, de Smet BJ, van der Harst P, van Veldhuisen DJ, GIPS-III Investigators. Effect of metformin on left ventricular function after acute myocardial infarction in patients without diabetes: the GIPS-III randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 311: 1526-1535.

66. Cawthon RM. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method. *Nucleic Acids Res*. 2009; 37: e21.

67. Huzen J, Wong LS, van Veldhuisen DJ, Samani NJ, Zwinderman AH, Codd V, Cawthon RM, Benus GF, van der Horst IC, Navis G, Bakker SJ, Gansevoort RT, de Jong PE, Hillege HL, van Gilst WH, de Boer RA, van der Harst P. Telomere length loss due to smoking and metabolic traits. *J Intern Med*. 2014; 275: 155-163.

68. van der Harst P, van der Steege G, de Boer RA, Voors AA, Hall AS, Mulder MJ, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ, MERIT-HF Study Group. Telomere length of circulating leukocytes is decreased in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 1459-1464.

69. Frencik RW, Jr, Blackburn EH, Shannon KM. The rate of telomere sequence loss in human leukocytes varies with age. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95: 5607-5610.

70. Gardner M, Bann D, Wiley L, Cooper R, Hardy R, Nitsch D, Martin-Ruiz C, *et al*. Gender and telomere length: systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol*. 2014; 51: 15-27.

71. Fyhrquist F, Saijonmaa O, Strandberg T. The roles of senescence and telomere shortening in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2013; 10: 274-283.

72. Raymond AR, Norton GR, Sareli P, Woodiwiss AJ, Brooksbank RL. Relationship between average leucocyte telomere length and the presence or severity of idiopathic dilated cardiomyopathy in black Africans. *Eur J Heart Fail*. 2013; 15: 54-60.

73. Nilsson PM, Tufvesson H, Leosdottir M, Melander O. Telomeres and cardiovascular disease risk: an update 2013. *Transl Res*. 2013; 162: 371-380.

74. Zhang WG, Zhu SY, Zhao DL, Jiang SM, Li J, Li ZX, Fu B, Zhang M, Li DG, Bai XJ, Cai GY, Sun XF, Chen XM. The Correlation between Peripheral Leukocyte Telomere Length and Indicators of Cardiovascular Aging. *Heart Lung Circ*. 2014; 23: 883-890.

75. Siegerink B, Maas R, Vossen CY, Schwedhelm E, Koenig W, Boger R, Rothenbacher D, Brenner H, Breitling LP. Asymmetric and symmetric dimethylarginine and risk of secondary

cardiovascular disease events and mortality in patients with stable coronary heart disease: the KAROLA follow-up study. *Clin Res Cardiol.* 2013; 102: 193-202.

76. Thilo C, Bluthgen A, von Scheidt W. Efficacy and limitations of a STEMI network: 3 years of experience within the myocardial infarction network of the region of Augsburg - HERA. *Clin Res Cardiol.* 2013; 102: 905-914.

77. Volaklis KA, Tokmakidis SP, Halle M. Acute and chronic effects of exercise on circulating endothelial progenitor cells in healthy and diseased patients. *Clin Res Cardiol.* 2013; 102: 249-257.

78. Palm W, de Lange T. How shelterin protects mammalian telomeres. *Annu Rev Genet.* 2008; 42: 301-334.

79. Serra V, Grune T, Sitte N, Saretzki G, von Zglinicki T. Telomere length as a marker of oxidative stress in primary human fibroblast cultures. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 908: 327-330.

80. Huzen J, Wong LS, van Veldhuisen DJ, Samani NJ, Zwinderman AH, Codd V, Cawthon RM, Benus GF, van der Horst IC, Navis G, Bakker SJ, Gansevoort RT, de Jong PE, Hillege HL, van Gilst WH, de Boer RA, van der Harst P. Telomere length loss due to smoking and metabolic traits. *J Intern Med.* 2014; 275: 155-163.

81. Wong LS, van der Harst P, de Boer RA, Huzen J, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Aging, telomeres and heart failure. *Heart Fail Rev.* 2010; 15: 479-486.

82. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, *et al.*, ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2012; 14: 803-869.

83. Zhu H, Belcher M, van der Harst P. Healthy aging and disease: role for telomere biology? *Clin Sci (Lond).* 2011; 120: 427-440.

84. Leri A, Franco S, Zacheo A, Barlucchi L, Chimenti S, Limana F, Nadal-Ginard B, Kajstura J, Anversa P, Blasco MA. Ablation of telomerase and telomere loss leads to cardiac dilatation and heart failure associated with p53 upregulation. *EMBO J.* 2003; 22: 131-139.

85. van der Harst P, de Boer RA, Samani NJ, Wong LS, Huzen J, Codd V, Hillege HL, Voors AA, van Gilst WH, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ. Telomere length and outcome in heart failure. *Ann Med*. 2010; 42: 36-44.
86. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarson A, Hradec J, Janosi A, Kamensky G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J, CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2248-2261.
87. Rickham PP. Human Experimentation. Code of Ethics of the World Medical Association. Declaration of Helsinki. *Br Med J*. 1964; 2: 177.
88. Cawthon RM. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method. *Nucleic Acids Res*. 2009; 37: e21.
89. Ornish D, Lin J, Chan JM, Epel E, Kemp C, Weidner G, Marlin R, Frenda SJ, Magbanua MJ, Daubenmier J, Estay I, Hills NK, Chainani-Wu N, Carroll PR, Blackburn EH. Effect of comprehensive lifestyle changes on telomerase activity and telomere length in men with biopsy-proven low-risk prostate cancer: 5-year follow-up of a descriptive pilot study. *Lancet Oncol*. 2013; 14: 1112-1120.
90. Brouillette SW, Moore JS, McMahon AD, Thompson JR, Ford I, Shepherd J, Packard CJ, Samani NJ, West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Telomere length, risk of coronary heart disease, and statin treatment in the West of Scotland Primary Prevention Study: a nested case-control study. *Lancet*. 2007; 369: 107-114.
91. Saliques S, Teyssier JR, Vergely C, Lorgis L, Lorin J, Farnier M, Donzel A, Sicard P, Berchoud J, Lagrost AC, Touzery C, Ragot S, Cottin Y, Rochette L, Zeller M. Circulating leukocyte telomere length and oxidative stress: a new target for statin therapy. *Atherosclerosis*. 2011; 219: 753-760.
92. Olivieri F, Mazzanti I, Abbatecola AM, Recchioni R, Marcheselli F, Procopio AD, Antonicelli R. Telomere/Telomerase system: a new target of statins pleiotropic effect? *Curr Vasc Pharmacol*. 2012; 10: 216-224.
93. Codd V, Nelson CP, Albrecht E, Mangino M, Deelen J, Buxton JL, Hottenga JJ, *et al*. Identification of seven loci affecting mean telomere length and their association with disease. *Nat Genet*. 2013; 45: 422-7, 427e1-2.

94. Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Kimura M, Gardner JP, Psaty BM, Jenny NS, Tracy RP, Hardikar S, Aviv A. Leukocyte telomere length and mortality in the Cardiovascular Health Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011; 66: 421-429.
95. Kimura M, Hjelmberg JV, Gardner JP, Bathum L, Brimacombe M, Lu X, Christiansen L, Vaupel JW, Aviv A, Christensen K. Telomere length and mortality: a study of leukocytes in elderly Danish twins. *Am J Epidemiol*. 2008; 167: 799-806.
96. Svensson J, Karlsson MK, Ljunggren O, Tivesten A, Mellstrom D, Moverare-Skrtic S. Leukocyte telomere length is not associated with mortality in older men. *Exp Gerontol*. 2014; 57: 6-12.
97. Farzaneh-Far R, Cawthon RM, Na B, Browner WS, Schiller NB, Whooley MA. Prognostic value of leukocyte telomere length in patients with stable coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008; 28: 1379-1384.
98. van der Harst P, Wong LS, de Boer RA, Brouillette SW, van der Steege G, Voors AA, Hall AS, Samani NJ, Wikstrand J, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ, MERIT-HF Study Group. Possible association between telomere length and renal dysfunction in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2008; 102: 207-210.
99. Wong LS, van der Harst P, de Boer RA, Codd V, Huzen J, Samani NJ, Hillege HL, Voors AA, van Gilst WH, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ. Renal dysfunction is associated with shorter telomere length in heart failure. *Clin Res Cardiol*. 2009; 98: 629-634.
100. Bansal N, Whooley MA, Regan M, McCulloch CE, Ix JH, Epel E, Blackburn E, Lin J, Hsu CY. Association between kidney function and telomere length: the heart and soul study. *Am J Nephrol*. 2012; 36: 405-411.
101. Butler MG, Tilburt J, DeVries A, Muralidhar B, Aue G, Hedges L, Atkinson J, Schwartz H. Comparison of chromosome telomere integrity in multiple tissues from subjects at different ages. *Cancer Genet Cytogenet*. 1998; 105: 138-144.
102. Bearzi C, Rota M, Hosoda T, Tillmanns J, Nascimbene A, De Angelis A, Yasuzawa-Amano S, Trofimova I, Siggins RW, Lecapitaine N, Cascapera S, Beltrami AP, D'Alessandro DA, Zias E, Quaini F, Urbanek K, Michler RE, Bolli R, Kajstura J, Leri A, Anversa P. Human cardiac stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 104: 14068-14073.

103. Cesselli D, Beltrami AP, D'Aurizio F, Marcon P, Bergamin N, Toffoletto B, Pandolfi M, Puppato E, Marino L, Signore S, Livi U, Verardo R, Piazza S, Marchionni L, Fiorini C, Schneider C, Hosoda T, Rota M, Kajstura J, Anversa P, Beltrami CA, Leri A. Effects of age and heart failure on human cardiac stem cell function. *Am J Pathol*. 2011; 179: 349-366.
104. Kroenke CH, Pletcher MJ, Lin J, Blackburn E, Adler N, Matthews K, Epel E. Telomerase, telomere length, and coronary artery calcium in black and white men in the CARDIA study. *Atherosclerosis*. 2012; 220: 506-512.
105. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, Ponikowski P, Priori SG, Sutton R, van Veldhuisen DJ, Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2010 focused update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur J Heart Fail*. 2010; 12: 1143-1153.
106. Morita H, Seidman J, Seidman CE. Genetic causes of human heart failure. *J Clin Invest*. 2005; 115: 518-526.
107. Judge DP. Use of genetics in the clinical evaluation of cardiomyopathy. *JAMA*. 2009; 302: 2471-2476.
108. Waldmuller S, Erdmann J, Binner P, Gelbrich G, Pankuweit S, Geier C, Timmermann B, *et al*. Novel correlations between the genotype and the phenotype of hypertrophic and dilated cardiomyopathy: results from the German Competence Network Heart Failure. *Eur J Heart Fail*. 2011; 13: 1185-1192.
109. Kjekshus J, Dunselman P, Blideskog M, Eskilson C, Hjalmarson A, McMurray JV, Waagstein F, Wedel H, Wessman P, Wikstrand J, CORONA Study Group. A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): study design and baseline characteristics. *Eur J Heart Fail*. 2005; 7: 1059-1069.
110. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarson A, Hradec J, Janosi A, Kamensky G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaefelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J, CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2248-2261.

111. Wedel H, McMurray JJ, Lindberg M, Wikstrand J, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Hjalmarson A, Kjekshus J, Komajda M, Kuusi T, Vanhaecke J, Waagstein F, CORONA Study Group. Predictors of fatal and non-fatal outcomes in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): incremental value of apolipoprotein A-1, high-sensitivity C-reactive peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide. *Eur J Heart Fail.* 2009; 11: 281-291.
112. Tragante V, Doevendans PA, Nathoe HM, van der Graaf Y, Spiering W, Algra A, de Borst GJ, de Bakker PI, Asselbergs FW, on behalf of the SMART study group. The impact of susceptibility loci for coronary artery disease on other vascular domains and recurrence risk. *Eur Heart J.* 2013; 34: 2896-2904.
113. Visel A, Zhu Y, May D, Afzal V, Gong E, Attanasio C, Blow MJ, Cohen JC, Rubin EM, Pennacchio LA. Targeted deletion of the 9p21 non-coding coronary artery disease risk interval in mice. *Nature.* 2010; 464: 409-412.
114. Motterle A, Pu X, Wood H, Xiao Q, Gor S, Ng FL, Chan K, Cross F, Shohreh B, Poston RN, Tucker AT, Caulfield MJ, Ye S. Functional analyses of coronary artery disease associated variation on chromosome 9p21 in vascular smooth muscle cells. *Hum Mol Genet.* 2012; 21: 4021-4029.
115. Sandhu MS, Waterworth DM, Debenham SL, Wheeler E, Papadakis K, Zhao JH, Song K, *et al.* LDL-cholesterol concentrations: a genome-wide association study. *Lancet.* 2008; 371: 483-491.
116. Samani NJ, Braund PS, Erdmann J, Gotz A, Tomaszewski M, Linsel-Nitschke P, Hajat C, Mangino M, Hengstenberg C, Stark K, Ziegler A, Caulfield M, Burton PR, Schunkert H, Tobin MD. The novel genetic variant predisposing to coronary artery disease in the region of the PSRC1 and CELSR2 genes on chromosome 1 associates with serum cholesterol. *J Mol Med (Berl).* 2008; 86: 1233-1241.
117. Kathiresan S, Willer CJ, Peloso GM, Demissie S, Musunuru K, Schadt EE, Kaplan L, *et al.* Common variants at 30 loci contribute to polygenic dyslipidemia. *Nat Genet.* 2009; 41: 56-65.
118. Kjolby M, Andersen OM, Breiderhoff T, Fjorback AW, Pedersen KM, Madsen P, Jansen P, Heeren J, Willnow TE, Nykjaer A. Sort1, encoded by the cardiovascular risk locus 1p13.3, is a regulator of hepatic lipoprotein export. *Cell Metab.* 2010; 12: 213-223.
119. Strong A, Ding Q, Edmondson AC, Millar JS, Sachs KV, Li X, Kumaravel A, Wang MY, Ai D, Guo L, Alexander ET, Nguyen D, Lund-Katz S, Phillips MC, Morales CR, Tall AR, Kathiresan

S, Fisher EA, Musunuru K, Rader DJ. Hepatic sortilin regulates both apolipoprotein B secretion and LDL catabolism. *J Clin Invest.* 2012; 122: 2807-2816.

120. CARDIoGRAMplusC4D Consortium, Deloukas P, Kanoni S, Willenborg C, Farrall M, Assimes TL, Thompson JR, Ingelsson E, *et al.* Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet.* 2013; 45: 25-33.

121. Purcell S, Cherny SS, Sham PC. Genetic Power Calculator: design of linkage and association genetic mapping studies of complex traits. *Bioinformatics.* 2003; 19: 149-150.

122. Brault ME, Ohayon SM, Kwan R, Bergman H, Eisenberg MJ, Boivin JF, Morin JF, Langlois Y, Autexier C, Afilalo J. Telomere length and the clinical phenotype of frailty in older adults undergoing cardiac surgery. *J Am Geriatr Soc.* 2014; 62: 2205-2207.

123. International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies, Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, Bochud M, Johnson AD, Chasman DI, Smith AV, *et al.* Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature.* 2011; 478: 103-109.

124. den Hoed M, Eijgelsheim M, Esko T, Brundel BJ, Peal DS, Evans DM, Nolte IM, *et al.* Identification of heart rate-associated loci and their effects on cardiac conduction and rhythm disorders. *Nat Genet.* 2013; 45: 621-631.

125. Wong LS, Oeseburg H, de Boer RA, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ, van der Harst P. Telomere biology in cardiovascular disease: the TERC^{-/-} mouse as a model for heart failure and ageing. *Cardiovasc Res.* 2009; 81: 244-252.